

Échanges plasmatiques thérapeutiques : procédés et indications

Transfusion

Therapeutic plasma exchange : methods and indications

François Lefrère

Service de Biothérapie,
Groupe Hospitalier Necker-Enfants
Malades,
149-161 rue de Sèvres 75743 Paris.
Cedex 15
<francois.lefrere@nck.aphp.fr>

Résumé. Les procédures d'échanges plasmatiques consistent à réaliser, par le moyen d'une circulation sanguine extracorporelle, une séparation des différents compartiments sanguins, notamment plasmatique, et de procéder ainsi à l'élimination d'agents pathogènes par le biais de techniques telles que la soustraction ou la filtration du plasma, et sa substitution éventuelle par un fluide de remplacement. Les indications sont larges : hématologiques, néphrologiques, neurologiques, métaboliques, transplantations d'organes. Cette revue présente la place actuelle des échanges plasmatiques selon leurs bases rationnelles, ainsi que leurs niveaux d'évidence clinique reconnus ; elle précise également les méthodes disponibles et leurs rapports bénéfice/risque.

Mots clés : échange plasmatique, plasmaphérèse

Abstract. Therapeutic plasma exchanges are a form of extracorporeal therapy that use different techniques to separate blood into different components out of which the part containing a pathogenic agent is eliminated; with or without the addition of a replacement fluid. The current indications are broad for various hematologic, nephrologic or neurologic diseases, organ transplantations or vasculitis. In this review, we discuss both the rationale and evidence levels for the common indications in such pathologies treated with plasma exchange, as well as their main different practises and encountered risks.

Key words: plasma exchange, plasmapheresis, apheresis

Le principe de base de l'échange plasmatique (EP) est d'éliminer un ou des éléments pathogènes présents dans le plasma. Il peut s'agir d'autoanticorps responsables d'un processus pathogénique, de complexe immuns circulants dans une vascularite, d'alloanticorps impliqués dans un rejet de greffe d'organe, d'une gammopathie monoclonale générant un syndrome d'hyperviscosité, et de bien d'autres éléments biologiques suspects de pathogénicité (lipoprotéines, toxines, etc.).

Deux techniques principales

Les échanges plasmatiques font appel à deux techniques distinctes. L'une est basée sur la *centrifugation* du sang, à l'aide d'un circuit de circulation extracorporelle permettant de séparer les différents compartiments sanguins et de procéder à leur remplacement par un produit de substitution. Les séparateurs fonctionnent ici sur un principe de centrifugation continue ou discontinue. La seconde technique repose sur des processus d'*hémofiltration* du

plasma par des membranes microporeuses (constituées de polycarbonate, de polypropylène, d'acétate de cellulose, etc.). Chacune de ces deux procédures présente ses avantages et ses inconvénients (que détaille le *tableau 1*). Globalement, l'hémofiltration paraît moins efficace en termes d'extraction protéique que la centrifugation, mais ceci peut être compensé par l'augmentation du débit sanguin.

Recommandations générales et complications

Les voies d'abord veineuses

L'accès veineux périphérique est à privilégier dans la mesure du possible. On réduit ainsi fortement les risques infectieux, thrombotiques ou hémorragiques. Lorsque le réseau veineux périphérique se révèle insuffisant pour la réalisation des EP, des cathéters veineux à double voie sont employés. C'est également une nécessité pour la réalisation des EP basés sur la filtration, dans lesquels les débits sanguins requis sont trop élevés pour être supportés par le réseau veineux périphérique. Quant aux systèmes de porth-a-cath, ils sont inutilisables ici, en raison de leur trop faible débit. Il convient de préciser que certains patients, essentiellement dans les contextes d'insuffisance rénale avec dialyse, sont porteurs d'une fistule artérioveineuse pouvant parfaitement être utilisée pour les EP.

Modalités d'anticoagulation du circuit de circulation extracorporelle

Le citrate

Le citrate (ACD-A) est le produit le plus employé, mais il peut, par son mode d'action biologique, susciter des réactions d'hypocalcémie : paresthésies péribuccales ou des

extrémités, troubles digestifs (nausée, vomissement, douleurs abdominales), plus rarement manifestations à type de convulsions ou d'arythmie cardiaque (à la suite de la chute du calcium ionisé sérique). Une telle toxicité est d'autant plus marquée que le produit de substitution est constitué d'unités de plasma également riches en citrate. Ces effets secondaires sont efficacement prévenus par l'administration intraveineuse continue (à la seringue électrique) de gluconate de calcium (sur le réseau du circuit de retour de l'EP vers le patient).

Des hypomagnésémies (dans leurs fractions ionisées) ont également été reportées, notamment en cas d'insuffisance hépatique lors d'un apport massif de citrate [1] : leur risque principal est le spasme coronarien ou l'arythmie.

Des signes d'alcalose métabolique liée au citrate sont rares, mais se trouvent favorisés par une insuffisance rénale ou hépatique, ou par un taux de base faible en calcium ionisé chez le patient.

À côté de ces inconvénients, le citrate a l'avantage de ne pas modifier l'hémostase, ce qui est de grand intérêt chez le malade thrombopénique ou présentant un risque hémorragique important d'autre mécanisme.

L'héparine

Elle peut aussi être utilisée comme anticoagulant dans ce contexte, mais surtout avec les techniques de filtration sur membrane. Ses dangers classiques sont la survenue d'hémorragies ou de « thrombopénie à l'héparine ».

Les produits de substitution : nature, intérêts, indications, complications

L'albumine à 5 %

Ce « médicament dérivé du sang » est le produit de substitution de base pour la plupart des indications d'EP, à l'exception des microangiopathies thrombotiques. Même si

Tableau 1
Caractéristiques des deux techniques d'échanges plasmatiques.

	Centrifugation	Filtration
Extraction du plasma	80 %	30 %
Anticoagulation	Plutôt citrate	Plutôt héparine
Voie veineuse	Veines périphériques (ou cathéter)	Cathéter central exclusivement
Débit	Réduit (20 à 120 ml/min)	Élevé (> 200 ml/min)
Volume de plasma à traiter	1,5 masse plasmatique	3 masses plasmatiques
Efficacité en élimination protéique	+++	++
Emploi de produits de substitution	+++	+/-
Volume sanguin extracorporel	++ (de l'ordre de 200 ml)	+
Activation de protéines et cellules	+	++
Moyens humains	Infirmières spécialisées (aphérèse thérapeutique)	Infirmières de dialyse/réanimation

les complications liées à l'administration de grandes quantités d'albumine sont rares, la répétition d'EP rapprochés peut susciter une déplétion en facteurs de la coagulation exposant à un risque hémorragique. Ce risque peut être prévenu par l'apport de 10 à 20 ml/kg de plasma en fin de séance, en lieu et place des derniers flacons d'albumine. Les autres complications sont très rares (fièvre, frissons). Des réactions anaphylactoïdes (flush, dyspnée, hypotension, bradycardie) ont été rapportées chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et subissant des EP avec de l'albumine. Il est alors conseillé d'interrompre de principe les inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans les 24 heures qui précèdent les EP [2]. En outre, les flacons d'albumine étant dépourvus de calcium ionisé, ils sont susceptibles de favoriser l'hypocalcémie au moment de leur injection, en captant le Ca^{2+} à partir du compartiment plasmatique.

Les macromolécules ou colloïdes artificiels

Ces produits (qui n'ont pas d'AMM dans cette indication) sont constitués de molécules de différents poids moléculaires et de mode d'élimination variable.

Polymères de glucose

Les polymères de glucose d'origine bactérienne sont d'élimination essentiellement glomérulaire. Leur demi-vie varie selon leur poids moléculaire : 50 % du « dextran 40 » sont éliminés en 2 heures, alors que 24 heures sont nécessaires pour l'élimination de 50 % du « dextran 60 ». Les réactions allergiques parfois observées sont dues à des anticorps anti-dextrans présents à l'état naturel (avant toute injection). Il existe par ailleurs une toxicité rénale dose-dépendante. Enfin, l'utilisation de ces produits est contre-indiquée chez la femme enceinte.

Gélatine

La gélatine est une protéine bovine hydrosoluble issue du collagène, ayant subi un processus d'élimination des agents transmissibles non conventionnels. Elle n'est pas métabolisée chez l'homme, et 85 % sont éliminés par filtration glomérulaire (sa demi-vie est de six heures). Des réactions allergiques sont possibles.

HEA

Les HEA (pour « hydroxyéthylamidons ») sont des polysaccharides naturels modifiés, extraits du maïs. En cas d'administrations répétées et rapprochées, un allongement du TCA, une diminution des facteurs VIII et Willebrand ont été observés. Des réactions anaphylactoïdes sont beaucoup plus rares, et, de plus, ne se révèlent sévères que de manière exceptionnelle. Le développement de thésaurisme est possible, par l'accumulation des molécules hautement substituées, notamment en cas d'insuffisance rénale (avec un risque de lésions de néphrose osmotique, s'accompagnant

d'atteinte tubulaire), ainsi que celui d'une hépatopathie (par surcharge des cellules de Küpffer). Une surcharge par expansion volémique est également possible.

Il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 33 ml/kg/24 h et, par conséquent, de compléter le volume échangé par de l'albumine. La toxicité néphrologique de certains de ces produits en limite les indications chez les patients déjà porteurs de néphropathie.

Le plasma frais congelé (PFC)

Ce produit sanguin labile est délivré par l'Établissement français du sang (EFS). Il en existe trois types (le PFC viroatténué par le bleu de méthylène a été retiré du marché en 2012), tous conservés à -40 °C :

- le PFC « sécurisé », qui provient d'un donneur unique, a subi une quarantaine pour s'assurer de l'absence de contamination virale chez le donneur ;
- le PFC « viroatténué » a été soumis aux solvants-détergents (qui inactivent les virus enveloppés) après pooling de 100 unités de plasma ;
- le PFC « viroatténué » par Amotosalen ne provient pas d'un pool plasmatique.

Le PFC ne doit pas être utilisé comme simple produit de remplissage. Ses principales indications dans les EP sont les microangiopathies thrombotiques, où l'un des buts thérapeutiques est d'apporter les protéases nécessaires au clivage des facteurs Willebrand multimériques. Les autres indications sont l'apport de protéines de la coagulation dans les hémorragies ou les situations à risque hémorragiques. En dehors de ces contextes bien spécifiques, les autres liquides de substitution doivent être préférés au PFC.

De manière globale, les effets secondaires du PFC sont au moins deux fois plus fréquents que ceux de l'albumine [3]. Il s'agit de réactions allergiques (fièvre, frissons, urticaire, asthme, prurit, œdème de Quincke, choc) et des effets indésirables dus à la présence de citrate dans les unités transfusées. Le risque de transmission d'agents infectieux est devenu exceptionnel. Le TRALI (pour *transfusion related acute lung injury*), qui est un œdème pulmonaire lésionnel, souvent lié à l'injection passive d'anticorps anti-HLA ou spécifiques du granulocyte, est une complication rare, mais possible. Il est surtout à craindre avec les PFC non issus de pools plasmatiques et provenant de donneurs pouvant avoir des anticorps anti-HLA : il s'agit essentiellement de femmes ayant eu des grossesses, et qui sont en principe écartés du don de plasma.

Une méthode particulière

Des techniques d'aphérèse sélective, utilisant les procédés d'immunoabsorption ou de filtration, permettent d'éviter à la fois le recours à des produits de substitution (coûteux et comportant des effets secondaires potentiels) et les spoliations inutiles en protéines comme l'albumine ou les facteurs de la coagulation – bien que le fibrinogène se

trouve souvent épuré, ce qui rend parfois nécessaire d'en apporter en fin d'échange. En outre, certaines techniques augmentent le rendement d'élimination plasmatique du produit biologique cible, par extraction à travers des filtres ou des colonnes d'affinité contenant des ligands ou des immunoadsorbants immobilisés. Ces systèmes sont basés sur une séparation préalable du plasma, suivie d'une ultrafiltration sur un second filtre dont le diamètre des pores est calculé pour laisser passer l'albumine et retenir les protéines de haut poids moléculaire : il s'agit de colonnes de chromatographie d'adsorption dans lesquelles les molécules à purifier sont adsorbées spécifiquement et de façon réversible par un ligand fixateur immobilisé sur une matrice. Ces colonnes sont parfois réutilisées chez le même patient, réduisant leur coût, qui demeure cependant élevé.

Indications des échanges plasmatiques

En neurologie

Syndrome de Guillain-Barré

Cette polyradiculonévrite est souvent consécutive à un épisode infectieux, dû à *Campylobacter jejuni*, au cytomégalovirus, au virus d'Epstein-Barr, etc. Ces agents infectieux seraient porteurs d'épitopes ressemblant à des antigènes du tissu neurologique périphérique, notamment au niveau des éléments présynaptiques de la jonction neuromusculaire. Ils susciteraient ainsi des réactions immunologiques croisées par le biais des anticorps produits. Certains sujets peuvent alors développer, outre les classiques manifestations neuromusculaires des membres, des atteintes des nerfs crâniens, du diaphragme ou du système nerveux autonome (pouvant imposer une assistance respiratoire mécanique). Diverses études prospectives randomisées ont démontré l'intérêt des EP dans cette pathologie, avec un bénéfice obtenu dès la quatrième semaine, et de manière d'autant plus nette que le traitement a débuté précocement [4, 5]. Dans ces conditions, les EP réduisent de moitié la fréquence du recours à une ventilation artificielle. Une récupération neurologique complète à un an serait également favorisée par leur réalisation.

Une étude française contrôlée a permis de préciser le nombre d'EP à réaliser selon la gravité du tableau :

- dans une forme de gravité modérée (patient capable de se tenir debout sans aide et de faire quelques pas) : deux séances ;
- dans une forme intermédiaire (patient incapable de tenir debout) : quatre séances ;
- dans une forme sévère (ventilation mécanique), réaliser plus de quatre séances est inutile [6].

Cela dit, l'usage des gammaglobulines aurait la même efficacité que les EP, tant sur le niveau et la rapidité de la réponse neurologique que sur le risque de séquelles. Le choix entre

les deux approches dépend à la fois de l'estimation bénéfice-risque pour le patient et de la possibilité de recours aisé ou non aux EP.

Formes graves aiguës de myasthénie

Cette pathologie auto-immune implique des autoanticorps dirigé contre le récepteur nicotinique à l'acétylcholine en situation postsynaptique sur les muscles striés, responsables d'une faiblesse musculaire. Le traitement de fond est basé sur les immunosuppresseurs, mais des EP sont à discuter pour épurer les anticorps plasmatiques nocifs dans une forme grave aiguë avec hypoventilation (ou dans une forme moins grave comme préparation à un acte chirurgical). Aucune étude contrôlée n'a permis d'évaluer l'effet bénéfique des EP à court terme. Les formes chroniques ne paraissent pas tirer bénéfice des EP. La seule étude contrôlée randomisée menée à ce jour a comparé les perfusions de gammaglobulines aux EP : les deux approches sont comparables en termes d'efficacité, avec un résultat spectaculaire et rapide en deux à trois jours (à la différence des autres traitements) [7]. D'autres études non contrôlées – ainsi que des avis d'experts – suggèrent une action plus rapide pour les EP, mais le recours aux gammaglobulines apparaît moins coûteux et plus simple à réaliser. Les deux approches peuvent également se substituer l'une à l'autre en cas d'échec, en préférant évidemment la succession EP → gammaglobulines (et non le contraire pour ne pas épurer les immunoglobulines). Une étude randomisée récente, sur une série restreinte de patients, n'a pas trouvé de valeur ajoutée aux techniques d'immunoadsorption comparées aux EP « traditionnels » [8].

Sclérose en plaques

Dans cette pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central, qui évolue par poussées successives entrecoupées de rémissions, le processus physiopathologique impliquerait une réaction dysimmunitaire, essentiellement de nature cellulaire, mais la responsabilité d'anticorps a également pu être incriminée, posant un rationnel pour l'intérêt des EP. Il paraît cependant établi que les EP ne sont d'aucun bénéfice dans les formes chroniques progressives [9]. En revanche, les poussées aiguës et les formes encéphalopathiques fulminantes ne répondant pas à la corticothérapie pourraient tirer bénéfice des EP [10].

Neuromyélie optique

La responsabilité d'autoanticorps anti-aquaporine 4 a été établie dans la « neuromyélie optique », syndrome associant une atteinte du nerf optique et une atteinte de la moelle épinière (souvent confondu avec des formes particulières de sclérose en plaques) ; une efficacité des EP a été supposée sur la base de petites séries de patients corticorésistants [11].

Polyneuropathie chronique démyélinisante

Le traitement de fond de cette pathologie auto-immune (ressemblant au syndrome de Guillain-Barré, mais dont l'évolution insidieuse peut se faire sur plusieurs mois ou années) repose sur la corticothérapie et autres immunosuppresseurs. Des autoanticorps anti-protéines ou anti-lipides du système nerveux périphérique seraient en cause. Des études randomisées ont établi le bénéfice des EP : l'amélioration est rapide (quelques jours), mais temporaire, la rechute étant de mise dans une grande majorité des cas après l'arrêt des EP. Dès lors, les EP sont avant tout recommandées sur du court terme, afin de passer un cap. Une étude contrôlée comparant les gammaglobulines à fortes doses versus les EP n'a pas retrouvé d'avantage significatif pour l'une ou pour l'autre des deux approches.

Chorée de Sydenham

La mise en évidence d'anticorps plasmatiques réagissant avec le tissu neurologique dans les formes pédiatriques acquises de chorée de Sydenham (évoluant souvent dans un contexte de rhumatisme fébrile) a posé l'hypothèse d'une pathologie humorale dysimmunitaire pouvant bénéficier des EP. Les formes résistantes à la corticothérapie et aux immunoglobulines ont fait l'objet d'une investigation contrôlée (sur une série modeste), qui a suggéré une certaine efficacité des EP sur les symptômes cliniques, mais sans avantage significatif par rapport au groupe contrôle.

Polyneuropathie et « paraprotéïnes »

Ces neuropathies s'associent généralement à une gammopathie monoclonale isolée (MGUS, pour *monoclonale gammopathy of undetermined significance*), de nature IgM, IgG ou IgA ; elles peuvent aussi, quoique plus rarement, s'observer sur fond d'hémopathie à type de myélome ou de Waldenström. Les atteintes sont variables (motrices et/ou

sensitives, axonales et/ou démyélinisantes). Les EP s'avèrent décevants pour les formes neurologiques associées à une IgM, en dépit d'un rationnel visant à diminuer le contingent monoclonal sérique incriminé ; en revanche, celles associées à une IgG ou à une IgA en tirent avantage [12].

Tics associés à une infection à streptocoque

Cette affection pédiatrique, considérée comme auto-immune, survient dans un contexte d'infection par un streptocoque bêta-hémolytique et se manifeste par des tics et d'autres conduites compulsives. Seule une étude randomisée en ouvert a montré un avantage des EP sur le placebo, avec des effets bénéfiques paraissant prolongés. Il n'existe pas, à ce jour, de recommandations pour conseiller (ou déconseiller) la stratégie EP dans cette indication [5].

Le *tableau 2* résume les niveaux de recommandation et de preuves d'efficacité des EP dans ces diverses pathologies neurologiques.

En néphrologie

Les microangiopathies thrombotiques

Elles regroupent différentes pathologies caractérisées par l'association d'une anémie hémolytique mécanique, d'une thrombopénie périphérique et de défaillances organiques de sévérité variable. Parmi ces pathologies, on distingue le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), qui peut aboutir à une défaillance multiviscérale, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), où l'atteinte rénale est prédominante. Une microangiopathie thrombotique peut également évoluer dans des contextes comme le syndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*), des cancers, des greffes, l'infection par le VIH ou le « syndrome catastrophique des antiphospholipides ». Les mécanismes de certaines microangiopathies thrombotiques

Tableau 2
Taux d'efficacité des EP dans les pathologies neurologiques.

	Recommandations	Niveau de preuve
Myasthénie		
- crise aiguë	Preuve insuffisante	III
- en préopératoire	Preuve insuffisante	III
Syndrome de Guillain-Barré	Efficacité établie	I
Polyneuropathie chronique démyélinisante	Efficacité établie	I
Sclérose en plaques		
- forme chronique progressive	Inefficacité établie	I
- poussée aiguë en rechute	Probablement efficace	I
- forme démyélinisante fulminante	Possible efficace	II
Polyneuropathie associée à une gammopathie monoclonale à		
- IgM	Probablement inefficace	I
- IgG ou IgA	Probablement efficace	I
Chorée de Sydenham	Preuve insuffisante	III

ont été élucidés. Ainsi, celui du PTT est caractérisé par un déficit héréditaire ou acquis en une protéase plasmatique (l'ADAMTS13), qui régule la taille du facteur Willebrand. Ce déficit aboutit à la formation spontanée de thrombi plaquettaires dans la microcirculation à l'origine de l'ischémie multiviscérale. Dans le SHU, on distingue la forme associée à une infection par une bactérie entéro-pathogène (SHU « épidémique » ou « post-diarrhéique »), et la forme associée à une anomalie génétique de protéines du complément (SHU « atypique »).

Les EP ont ici pour but de limiter la consommation plaquettaire et de réduire le développement des microthrombi responsables des lésions organiques (rénales, neurologiques, pancréatiques, etc.). Selon le mécanisme du processus physiopathologique et sa cause, les EP auront une potentialité thérapeutique variable, de majeure à quasi nulle. Les difficultés et les délais diagnostiques incitent souvent, en cas de doute, à débiter les EP sans certitude précise sur leur possibilité de succès.

Chez l'enfant

Les formes pédiatriques de SHU sont le plus souvent postinfectieuses. Les indications d'EP sont ici sujettes à caution : une méta-analyse n'a fait état d'aucun bénéfice des transfusions de plasma ou des EP par rapport à un traitement symptomatique [13]. Seules les formes avec atteintes neurologiques sévères méritent d'être discutées.

Chez l'adulte

D'après six études contrôlées incluant un total de 331 patients, la stratégie EP apparaît supérieure aux traitements symptomatiques. Une rémission à brève échéance (15 jours) et une survie à six mois sont les bénéfices observés avec EP (basés sur du PFC), que n'offrent pas de simples perfusions de plasma. Les recommandations consistent en un échange quotidien à base de plasma jusqu'à normalisation du taux des plaquettes et de LDH (ce qui peut nécessiter une à deux semaines), suivi d'une maintenance à décroissance progressive mal codifiée. L'efficacité des EP n'est probablement pas la même selon l'étiologie de la microangiopathie, mais les délais diagnostiques ne permettent pas d'attendre pour la mise en route du traitement. Ainsi, les déficits congénitaux ou acquis en protéines du complément, ou les déficits congénitaux en métalloprotéase du facteur Willebrand, pourraient plutôt bénéficier de transfusions de plasmas, tandis que les maladies liées à la présence d'autoanticorps anti-protéase (ADAMTS 13) seraient en théorie plus à même de tirer bénéfice des EP.

Les vascularites

Syndrome de Goodpasture

Dans le syndrome de Goodpasture, des autoanticorps anti-membrane basale génèrent une glomérulonéphrite parfois

associée à un tableau d'hémorragie alvéolaire souvent très sévère. L'adjonction immédiate au traitement immunosuppresseur d'EP quotidiens permet une réduction rapide des anticorps sériques pathogènes. D'après les consensus d'experts, des EP menés quotidiennement sur une période de quatorze jours sont le traitement de choix pour améliorer le pronostic rénal et apparaissent « vitaux » en cas d'atteinte pulmonaire [14].

Glomérulonéphrites

Les glomérulonéphrites pauci-immunes évoluent soit comme la forme rénale de vascularites telles que la vascularite à ANCA (maladie de Wegener), la polyangéite microscopique, le syndrome de Churg et Strauss, soit comme des glomérulonéphrites isolées. Diverses études randomisées n'ont pas mis en évidence de bénéfice franc des EP ajoutés aux traitements immunosuppresseurs, à l'exception des vascularites à ANCA, dans lesquelles les EP amélioreraient le pronostic rénal des formes sévères en réduisant le risque de recours chronique à la dialyse [15].

Lupus érythémateux disséminé

Dans le lupus érythémateux disséminé, des études contrôlées ont démontré l'absence d'intérêt de l'ajout des EP dans le traitement des formes rénales, notamment par rapport à l'emploi des bolus de cyclophosphamide. Toutefois, les EP justifient d'être proposés dans des contextes comme le syndrome catastrophique des anti-phospholipides, les formes de lupus associées à une microangiopathie thrombotique, les formes avec atteinte neurologique sévère (coma, paralysie) et les formes résistant à toutes les stratégies immunosuppresseurs.

Périartérite noueuse

Les formes de périartérite noueuse associées au virus de l'hépatite B sont celles qui bénéficieraient le plus, dès la première ligne thérapeutique, de l'association traitement antiviral + EP [16] : cette association guérirait en deux à trois mois la plupart des malades. En revanche, les EP ne sont pas indiqués en première intention dans les formes primitives déjà traitées par immunosuppresseurs et corticoïdes, y compris pour les formes sévères. Seules les situations d'échec doivent faire discuter les EP.

Les cryoglobulinémies

Les EP peuvent être proposés dans les cryoglobulinémies de type I (IgM monoclonale), en association aux traitements immunosuppresseurs, mais non en monothérapie, compte tenu du risque de rebond lors de leur l'arrêt.

Les cryoglobulinémies de type II (complexes immuns constitués le plus souvent d'IgM monoclonale à activité « rhumatoïde ») et de type III (complexes immuns circulants dans

lesquels l'antigène est une IgG) sont souvent associées à une infection par le virus de l'hépatite C, où la vascularite résulte des dépôts de complexes immuns dans les petits vaisseaux. Les formes rénales sévères, mais aussi les autres atteintes viscérales graves (neuropathie centrale ou périphérique, atteinte digestive), peuvent justifier de l'association EP + traitement antiviral. Un schéma d'attaque de trois EP par semaine durant trois semaines, suivi de deux, puis une séance hebdomadaire durant les semaines suivantes, est généralement proposé. En l'absence d'éradication du virus, les rechutes sont fréquentes, pouvant faire discuter des EP « chroniques ».

En cas d'activité « rhumatoïde » (c'est-à-dire dans les cryoglobulinémies de type II), l'utilisation des PFC pour l'EP est contre-indiquée, car ces plasmas, apportant du complément, peuvent aggraver la formation des complexes immuns circulants. Il faut, dans ce cas, diminuer le volume épuré (une masse plasmatique) et/ou augmenter l'intervalle entre les EP. Les EP peuvent être réalisés en réchauffant les produits de substitution, ainsi que le circuit de circulation extracorporelle, en raison des risques de cryoprécipitation.

Les dysprotéïnémies

Les atteintes rénales dans les gammopathies monoclonales (principalement au cours du myélome) peuvent être multifactorielles. Le dépôt de chaînes légères au niveau des néphrons en constitue un des mécanismes, mais il en est d'autres. L'épuration massive par EP des chaînes libres circulantes serait susceptible d'améliorer le pronostic rénal. Les études donnent des résultats contradictoires. Toutefois, quelques essais prenant en compte le diagnostic par biopsie rénale indiquent un bénéfice réel, alors que ceux suggérant le contraire incluaient des malades chez lesquels le mécanisme de l'atteinte rénale n'était pas histologiquement défini. En pratique, si le diagnostic est suspecté mais non encore histologiquement formellement établi, les EP méritent d'autant plus d'être discutées que le taux de chaînes légères libres sériques est élevé.

Transplantation rénale : prévention et traitement du rejet humoral

Chez le malade greffé, la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon (DSA, pour *donor specific antibody*) peut majorer le risque de rejet et réduire la durée de vie du greffon. Les EP sont largement utilisés pour diminuer le taux plasmatiques de ces DSA [17].

Une série d'EP peut être envisagée pour une désensibilisation des sujets hyperimmunisés avant transplantation, lorsque ces futurs greffés ont un taux d'anticorps anti-HLA susceptible de déclencher un rejet suraigu. Cette action préventive n'est évidemment envisageable que si la transplantation rénale est programmée à l'avance à partir d'un donneur vivant.

Cette stratégie peut s'inscrire dans une action plus large, avec utilisation de gammaglobulines, du rituximab et d'autres immunosuppresseurs. Les séances d'EP doivent être poursuivies après la transplantation.

Les EP peuvent faciliter les greffes rénales ABO incompatibles (cette dernière situation bénéficierait davantage des techniques utilisant des colonnes d'adsorption spécifique). L'administration d'anticorps anti-CD20 (rituximab) et/ou de gammaglobulines peut être également proposée en association aux EP. Les EP sont poursuivis après la greffe, mais le nombre minimal de séances est controversé (cinq à six selon les équipes).

Un rejet humoral attesté par biopsie rénale et titrage d'anticorps anti-HLA peut bénéficier d'une série rapide et rapprochée de cinq à dix EP. Des systèmes d'immunoabsorption sur colonne élimineraient sélectivement ces anticorps avec un meilleur rendement que les EP traditionnels et sans recourir aux produits de substitution.

La récurrence d'une glomérulopathie sur le greffon peut justifier d'EP en complément du traitement immunosuppresseur. Un schéma est la réalisation de trois EP par semaine jusqu'à obtention d'une protéinurie idéalement inférieure à 1 g/24 h, suivie d'une dégression progressive. Certains proposent des EP d'entretien (une à deux fois par mois au long cours) pour prévenir ou retarder une nouvelle rechute. Dans les formes résistantes, le rituximab est parfois utilisé avec succès en complément des EP.

En hématologie

L'hyperviscosité liée aux gammopathies monoclonales, qui se rencontre principalement dans le myélome et le Waldenström, est due à l'élévation du taux plasmatique de l'anticorps monoclonal (le phénomène de viscosité est surtout important avec les IgM). Les symptômes devant attirer l'attention sont le ralentissement, des céphalées, des troubles psychiatriques et un flou visuel. Le diagnostic est conforté par un fond d'œil. L'indication des EP se fonde davantage sur cette symptomatologie que sur le taux d'immunoglobulines. Les risques majeurs de l'hyperviscosité sont essentiellement thrombotiques (notamment au niveau oculaire), mais aussi hémorragiques. La réalisation rapide d'une série de deux ou trois EP contrôle rapidement la situation, en attendant l'efficacité différée des protocoles de chimiothérapie.

Des pathologies hématologiques auto-immunes comme les anémies hémolytiques et le purpura thrombopénique immunologique ne requièrent pas les EP.

Dermatopolymyosites

Ces pathologies inflammatoires dysimmunitaires acquises idiopathiques répondent généralement aux thérapeutiques immunosuppresseuses. Aussi les EP sont-ils à réserver aux formes réfractaires en poussée aiguë (même si les essais

contrôlés font défaut dans cette indication). Les gammaglobulines semblent néanmoins donner des résultats comparables [18].

Dyslipidémies

Les formes graves d'hypercholestérolémie familiale peuvent bénéficier d'un traitement préventif de l'athérosclérose par élimination sélective des LDL-cholestérols (sans épurer les formes HDL), et ce plus volontiers au moyen d'aphéreses utilisant l'immunoabsorption, préférable à des techniques moins sélectives chez ces patients qui requièrent des EP rapprochés au long cours [19].

Hyperthyroïdie

En cas d'hyperthyroïdie (en général maladie de Basedow) non contrôlée médicalement et nécessitant une thyroïdectomie, il est souvent utile de réaliser deux EP dans les 48 heures précédant l'intervention, pour réduire le risque de thyrotoxicose peropératoire. Lors du second EP, réalisé quelques heures avant la chirurgie, le liquide de substitution est du PFC en quasi-totalité, afin qu'il n'y ait pas de complication hémorragique per- et postopératoire.

Remerciements. L'auteur remercie le Dr Nathalie Parquet pour sa lecture critique.

RÉFÉRENCES

1. Kamochi M, Aibara K, Nakata K, *et al.* Profound ionized hypomagnesemia induced by therapeutic plasma exchange in liver failure patients. *Transfusion* 2002 ; 42:1598-602.
2. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion*. 1994 ; 34:891-4.
3. Korach JM, Petitpas D, Paris B, *et al.* Plasma exchange in France: Epidemiology 2001. *Transfus Apher Sci* 2003 ; 29:153-7.
4. Gwathmey K, Balogun RA, Burns T. Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: an update. *J Clin Apher* 2011 ; 26: 261-8.
5. Cortese I, Chaudhry V, So YT, *et al.* Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011 ; 76:294-300.
6. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997 ; 41:298-306.
7. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 1: CD002277.
8. Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 2011 doi: 10.1002/jca.20317. [Epub ahead of print].
9. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, *et al.* Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986 ; 314:461-5.
10. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, *et al.* Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002 ; 58:143-6.
11. Wang KC, Wang SJ, Lee CL, *et al.* The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 2011 ; 18:43-6.
12. Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, *et al.* Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991 ; 325:1482-6.
13. Michael M, Elliott EJ, Craig JC, Ridley G, Hodson EM. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53:259-72.
14. Guillemin L, Pagnoux C. Indications of plasma exchanges for systemic vasculitides. *Therap Apher Dial* 2003 ; 2:155-60.
15. Casian A, Jayne D. Plasma exchange in the treatment of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg et Strauss syndrome and renal limited vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011 ; 23: 12-7.
16. Guillemin L, Pagnoux C. Indication for plasma exchange for systemic necrotizing vasculitides. *Transfus Apher Sci* 2007 ; 36:179-85.
17. George SM, Balogun RA, Sanoff SL. Therapeutic apheresis before and after kidney transplantation. *J Clin Apher* 2011 ; 26:252-60.
18. Le Guern V, Guillemin L. Therapeutic apheresis for myositises. *Transfus Apher Sci* 2007 ; 36:169-72.
19. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, *et al.* Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 2010 ; 21:492-8.